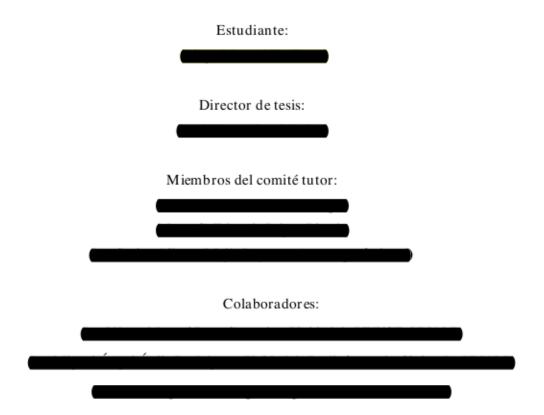
# Protocolo de Investigación Proyecto de tesis - Maestría en Ciencias (Física Médica) Posgrado en Ciencias Físicas Universidad Nacional Autónoma de México



# Título del proyecto:

Análisis cuantitativo del efecto del campo magnético generado por un equipo PET/RM sobre del alcance del positrón.

# Objetivo general:

Cuantificar de manera experimental el efecto que tiene el campo magnético sobre el alcance del positrón en materiales de tejido equivalente y su impacto sobre las reconstrucciones tomográficas en un equipo híbrido PET/RM de uso clínico.

## Metas:

 Analizar el efecto del alcance del positrón en la calidad de la imagen PET a partir de parámetros como la resolución espacial (ER), uniformidad, coeficientes de recuperación (RC) y los cocientes spill-over (SOR) en los equipos PET/CT y PET/RM.

- Cuantificar la dependencia de la resolución espacial con alcance del positrón en un equipo PET/RM y un equipo PET/CT, como función de la densidad electrónica y física del material circundante, utilizando fuentes lineales de distintos emisores de positrones y maniquís de materiales de tejido equivalente (TE).
- Caracterizar el equipo PET/RM y comparar el desempeño de un equipo PET/RM con respecto al desempeño de un equipo PET/CT.

#### Antecedentes

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una modalidad de imagen médica a partir de la cual es posible obtener información funcional de los órganos y tejidos del cuerpo humano. Con esta técnica es posible detectar cambios fisiológicos en el cuerpo debidos a una patología incluso antes que se presenten los primeros síntomas o alteraciones anatómicas. Las imágenes generadas son obtenidas a partir de la incorporación de un radiofármaco al paciente por vía oral o intravenosa. Estos radiofármacos se conforman de una molécula de interés biológico la cual es marcada con un radionúclido emisor de positrones que cuenta con propiedades físicas, químicas y biológicas especiales tales como un tiempo de vida media corto o una energía promedio relativamente baja.

La calidad de la imagen en PET depende de varios factores físicos, técnicos y biológicos entre los que se encuentran la tecnología de los detectores, la arquitectura del equipo o los algoritmos de reconstrucción empleados [Moses, 2011]. Uno de los factores físicos que tiene un impacto importante sobre la resolución espacial de las imágenes es el alcance del positrón ( $\beta^+$ ), que está relacionado con la distancia que recorren los positrones en los tejidos antes de su aniquilación con electrones del medio: entre mayor es la distancia recorrida, menor es la resolución espacial. La distancia recorrida por los positrones es dependiente de la energía que posee el positrón, determinada por el radionúclido utilizado, y de las propiedades físicas del material (densidad física y electrónica) que atraviesa antes de su aniquilación.

Por otro lado, los escáneres clínicos actuales combinan las modalidades de PET y tomografía computarizada (CT) para proveer imágenes funcionales y anatómicas que resultan de gran utilidad para el diagnóstico oportuno de enfermedades. En un equipo PET/CT el CT juega un papel muy importante en el proceso de reconstrucción de las imágenes PET debido a la corrección por atenuación (AC) necesaria para la cuantificación correcta de la concentración de actividad del radionúclido en las regiones estudiadas.

En este contexto, se han realizado estudios a partir de simulaciones Monte Carlo [Sánchez-Crespo et al., 2004; Cal-González et al., 2013] para cuantificar los efectos del alcance del positrón en agua. A su vez, existen estudios experimentales en los que se utilizaron maniquís de agua para analizar el impacto del alcance del positrón en la

resolución espacial de las imágenes PET [Derenzo, 1979; Liu and Laforest, 2009]. También existen estudios realizados a través de maniquís de materiales tejido-equivalentes [Kemerink et al., 2011; Alva-Sánchez et al., 2016; Rodríguez-Villafuerte et al., 2019] cuyas propiedades, desde el punto de vista radiológico, son similares al agua, tejido adiposo, hueso cortical y trabecular, así como pulmón en inhalación y exhalación. Para ello se han empleado distintos radionúclidos entre los que se encuentran el <sup>18</sup>F, <sup>68</sup>Ga, <sup>13</sup>N y <sup>66</sup>Ga. Los resultados muestran que el alcance del positrón tiene un impacto muy importante en la resolución espacial y en la cuantificación de la concentración de actividad. Se encontró que la resolución espacial se deteriora entre mayor es la energía de los positrones y cuando el tejido que atravies an es de menor densidad.

Recientemente surgen los equipos que combinan PET con resonancia magnética (RM). Estos proveen imágenes anatómicas con contraste de tejidos blandos superior a los obtenidos en CT para un mejor diagnóstico y seguimiento de pacientes. Sin embargo, el campo magnético de los equipos PET/RM puede tener un papel muy importante sobre la calidad de las imágenes de PET debido a que influye en el alcance de los positrones. Al tratarse de partículas cargadas, los positrones experimentarán una fuerza de interacción (fuerza de Lorentz) cuando se desplazan en el interior de un campo magnético. La fuerza experimentada está dada por la siguiente expresión:

$$\vec{F} = q\vec{V} \times \vec{B} \tag{2}$$

Donde  $\vec{V}$  es el vector de velocidad del positrón,  $\vec{B}$  es el vector de campo magnético y q es la carga de la partícula. Debido a que la expresión contiene un producto vectorial entre los vectores de velocidad y campo magnético, la fuerza experimentada apuntará en una dirección perpendicular al campo magnético y a la dirección de desplazamiento de la partícula. Por consiguiente, una partícula que se mueve en dirección paralela al campo no experimentará una fuerza. Para el caso más común de un positrón moviéndose en un ángulo en el eje del campo magnético, se producirá una trayectoria helicoidal [Raylman et al., 1996].

Por lo tanto, la aplicación de un campo magnético estático y homogéneo, producirá reducción del alcance del positrón lo que tiene como consecuencia una mejora en la resolución espacial de la imagen PET en la dirección transaxial. Sin embargo, en la dirección axial, el alcance del positrón sufre un ligero aumento, degradando la RE en esa dirección y fomentando la creación de artefactos [Kolb et al., 2015].

Los estudios teóricos realizados a partir de simulaciones Monte Carlo [Raylman et al., 1996; Kraus et al., 2012; Eleftheriou et al., 2014; Shih-Ying et al., 2014, Li et al., 2017] muestran esta ligera mejoría en la resolución espacial en la dirección transaxial y a su vez la dependencia de este efecto con la intensidad del campo magnético, sobre todo cuando los radionúclidos utilizados emiten positrones de alta energía. Por su parte Li et al. (2020) evaluaron, a través de un diseño experimental, en conjunto con simulaciones Monte Carlo, el efecto que tiene la densidad del tejido circundante en la resolución espacial bajo la presencia de un campo magnético ya que el

alcance del positrón también dependerá de los tejidos que atraviesa antes de aniquilarse. Tras el estudio, se demostró una vez más que las mejoras se producen únicamente en la dirección perpendicular las líneas de campo magnético y se observa en mayor medida en tejidos de baja densidad (pulmón). También se observó que al incrementar la intensidad del campo de manera continua, la distancia recorrida por el positrón presentaba un límite de saturación, es decir, que ya no se provocaban más cambios en la distancia recorrida por el positrón a pesar del incremento del campo magnético.

Existen pocos estudios en los que se realiza la caracterización de equipos PET/CT y PET/RM empleando radionúclidos distintos al <sup>18</sup>F para cuantificar el efecto del campo magnético sobre la calidad de imagen. Por un lado, Soderlund et al. (2015) realizaron un comparativo de la calidad de imagen de un equipo Siemens Biograph mMR y un equipo Siemens Biograph mCT. Esta evaluación fue desarrollada empleando <sup>18</sup>F, <sup>11</sup>C, <sup>89</sup>Zr, <sup>124</sup>I, <sup>68</sup>Ga y <sup>90</sup>Y para medir la calidad de imagen, a partir de un maniquí comercial (NEMA IEC body phantom), y la resolución espacial, a partir de tubos de vidrio capilares. Estas mediciones fueron realizadas siguiendo el protocolo NEMA NU 2-2007 con ligeras modificaciones. A partir de los resultados obtenidos en este trabajo se pudo concluir que en general, ambos sistemas producen imágenes de buena calidad, obteniendo parámetros similares cuando se trató del radionúclido de referencia <sup>18</sup>F. Reportaron que el efecto del alcance del positrón no tiene un papel relevante en la calidad de imagen ya que las variaciones observadas son muy pequeñas. Sin embargo, se observó que la resolución espacial en la dirección axial para el sistema PET/RM está ligeramente degradada para el caso de radionúclidos que emiten positrones de alta energía (<sup>124</sup>I y <sup>68</sup>Ga).

Por su parte, Caribé et al. (2019) realizaron un estudio sobre el desempeño de un equipo GE Signa PET/MR empleando <sup>18</sup>F, <sup>68</sup>Ga y <sup>90</sup>Y debido a la importancia de estos radionúclidos en el ámbito clínico. Las medidas de rendimiento para ambos sistemas incluyeron la resolución espacial (ER), sensibilidad, calidad de imagen, precisión de las correcciones por atenuación y dispersión y tasa de recuento equivalente a ruido (NECR) de acuerdo con los procedimientos establecidos en el NEMA NU 2-2007. Estas mediciones igualmente demostraron que la ER sufre cierta degradación cuando se emplean radionúclidos que emiten positrones con alta energía, debido al efecto del alcance del positrón. Sin embargo, a diferencia del trabajo de Soderlund et al. (2015), en este no se realizó un comparativo con un sistema PET/CT, por lo que no es posible saber si estos cambios en la resolución espacial son significativos.

#### Justificación

En el año 2020, se anunció que México contará con el primer escáner híbrido PET/MR. Esto representa un beneficio tanto para los pacientes que tengan la posibilidad de acceder a este tipo de tecnología de imágenes médicas de alta calidad, como para la infraestructura en materia de diagnóstico médico en el país. A su vez, abre las puertas a una gran cantidad de posibilidades en cuanto a investigación clínica se refiere. Por lo tanto, los

resultados adquiridos en este proyecto serán útiles ya que el entendimiento del impacto que tiene el campo magnético sobre la calidad de las imágenes de PET permitirá establecer procedimientos de control de calidad en la adquisición de las imágenes y si es posible incorporar el conocimiento generado en la interpretación de éstas. A su vez, se podrán conocer las limitaciones del equipo, así como también definir los parámetros de adquisición óptimos que permitan generar una imagen de alta calidad, necesaria para un diagnóstico preciso. También se obtendrá una comparación entre la calidad de imagen de un equipo PET/CT convencional y uno de PET/RM utilizando emisores de positrones de distintas energías.

# Hipótesis

- El campo magnético del equipo PET/RM afectará la calidad de las imágenes de PET dependiendo del emisor de positrones utilizado. El efecto se observará en mayor medida para emisores de positrones de alta energía.
- La resolución espacial en los cortes axiales será mejor en un equipo PET/RM que en un equipo PET/CT debido al efecto del campo magnético sobre el alcance de los positrones.

# Método de trabajo y procedimientos

#### Maniquís para la evaluación de la calidad de imagen

En este trabajo se utilizarán un conjunto de maniquís especialmente diseñados por Torres-Urzúa et al. (2020) para la evaluación de la calidad de imagen de equipos de mamografía por emisión de positrones (PEM). Los maniquís están elaborados de polimetilmetacrilato (PMMA) con excepción de algunas piezas fabricadas en una impresora 3D a partir termoplástico ABS. A través de ellos es posible realizar la evaluación de la resolución espacial (ER), detectabilidad de las lesiones con simetría esférica (LD) y la cuantificación de la concentración de actividad en términos de la uniformidad, coeficientes de recuperación (RC) y cocientes spill-over (SOR). El diseño de los maniquís se realizó siguiendo los protocolos internacionales empleados para la evaluación del desempeño de escáneres PET clínicos (NEMA NU 2-2018) y preclínicos (NEMA NU 4-2008).

La resolución espacial transversal del equipo (PET/CT y PET/RM) se cuantificará utilizando una fuente lineal como maniquí. Estas fuentes lineales se elaborarán utilizando cánulas epiteliales G19 (Equipos Médicos Vizcarra) que poseen 0.69 mm de diámetro interno, 1.08 mm de diámetro externo, 0.19 mm de espesor de pared y una densidad de 0.95 g/cm<sup>3</sup> (Alva-Sánchez et al., 2016).

Para evaluar la dependencia de la resolución espacial con el alcance del positrón y la densidad del medio, las fuentes lineales se colocarán en el centro de maniquís de tejido equivalente (TE) (Computerized Imaging Reference Systems Inc. (CIRS)) de pulmón en inhalación (LI), pulmón en exhalación (LE), tejido adiposo (AT), hueso trabecular (TB), hueso cortical (CB) y agua sólida (SW).

#### Radionúclidos emisores de positrones

La evaluación de la dependencia de la calidad de la imagen PET con el alcance del positrón se realizará utilizando <sup>18</sup>F y <sup>68</sup>Ga los cuales se mezclarán con agua para formar las soluciones radiactivas con las que se rellenarán los maniquís. Los radionúclidos serán producidos en la Unidad de Radiofarmacia-Ciclotrón de la Facultad de Medicina de la UNAM.

## 3) Escáneres PET/CT y PET/RM

La adquisición de las imágenes PET/CT se llevará a cabo utilizando el sistema híbrido Siemens Biograph Vision 600 (Siemens Healthineers) perteneciente a la El sistema combina un escáner CT de 64 cortes y un sistema PET de cuerpo completo con detección a través de cristales de oxiortosilicato de lutecio (LSO) y fotomultiplicadores de silicio (SiPMs) [Siemens Healthineers, 2021].

Por su parte, para la adquisición de las imágenes PET/RM se utilizará el sistema

en la Ciudad de México. La componente de resonancia magnética consiste en un imán superconductor de niobiotitanio con una intensidad de campo magnético de 3T. Por su parte la componente PET posee un sistema de detección a través de cristales de oxiortosilicato de lutecio (LSO) y fotodiodos de avalancha (APDs) [Delso, 2011].

En ambos escáneres, la adquisición de las imágenes se realizará utilizando los parámetros de adquisición y reconstrucción sugeridos por el fabricante de tal forma que los parámetros tales como el tamaño de matriz, espesor de corte y algoritmo de reconstrucción sean lo más similar posible en ambos equipos.

# Análisis cuantitativo de las imágenes

La resolución espacial (ER), detectabilidad de las lesiones con simetría esférica (LD), la cuantificación de la concentración de actividad en términos de la uniformidad, coeficientes de recuperación (RC) y cocientes spillover (SOR) para los estudios PET/CT y PET/RM se analizarán de acuerdo con los métodos descritos en el trabajo de Torres-Urzúa et al. (2020) basados en la cuantificación de la concentración de actividad en regiones y volúmenes de interés (ROIs y VOIs) los cuales tienen fundamento en los protocolos NEMA NU 2-2018 y NEMA NU 4-2008.

Por otro lado, para la cuantificación de la resolución espacial, el análisis consistirá en estudiar la distribución de las fuentes lineales a partir de perfiles en cortes axiales. De acuerdo con Alva-Sánchez et al. (2016) la adquisición de perfiles radiales a una fuente lineal representa la función de respuesta a una línea (LSF). La distribución espacial de la LSF se evaluará a partir de la medición de la anchura a media altura (FWHM), la anchura a un décimo de la altura (FWTM), la anchura a la veinteava parte del máximo (FWTwM) y la anchura a la cincuentava parte del máximo (FWFM). Estos parámetros serán extraídos de los perfiles radiales a través de interpolación, como se especifica en el protocolo NEMA NU 4–2008 [NEMA NU 4, 2008].

# Cronograma de actividades

	Semestre 2022-1					Semestre 2022-2					
Actividades para desarrollar	Ago.	Sept.	Oct.	Nov.	Dic.	Ene.	Feb.	Mar.	Abr.	May.	Jun.
Adquisición de las imágenes PET/CT con maniquí de Torres-Urzua et al. (2020) utilizando F-18 para evaluar Uniformidad, LD, SOR y ER.											
Adquisición de las imágenes PET/CT para maniquís de tejido equivalente con fuentes lineales utilizando F- 18 para evaluar ER.											
Adquisición de las imágenes PET/CT con maniquí de Torres-Urzua et al. (2020) utilizando Ga-68 para evaluar Uniformidad, LD, SOR y ER.											
Adquisición de las imágenes PET/CT para maniquís de tejido equivalente con fuentes lineales utilizando Ga-68 para evaluar ER.											
Cuantificación de la ER de las imágenes PET/CT a través de los perfiles en cortes axiales de los maniquís TE y cálculo de la distr. espacial de la LSF para cada radionúclido.											
Cuantificación de la calidad de imagen PET/CT a través de la Uniformidad, LD, SOR y ER de acuerdo con el NEMA NU 2-2018 y NEMA NU 4-2008.											
Adquisición de las imágenes PET/RM con maniquí de Torres-Urzua et al. (2020) utilizando F-18 para evaluar Uniformidad, LD, SOR y ER											
Adquisición de las imágenes PET/RM para maniquís de tejido equivalente con fuentes lineales utilizando F- 18 para evaluar ER.											
Adquisición de las imágenes PET/RM con maniquí de Torres-Urzua et al. (2020) utilizando Ga-68 para evaluar Uniformidad, LD, SOR y ER											
Adquisición de las imágenes PET/RM para maniquís de tejido equivalente con fuentes lineales utilizando Ga-68 para evaluar ER.											
Cuantificación de la RE de las imágenes PET/RM a través de los perfiles en cortes axiales y cálculo de la distr. espacial de la LSF para cada radionúclido.											
Cuantificación de la calidad de imagen PET/RM a través de la Uniformidad, LD, SOR y ER de acuerdo con el NEMA NU 2-2018 y NEMA NU 4-2008.											
Anális is y comparación de los datos obtenidos											
Escritura de la tesis											



#### Referencias

- Alva-Sánchez H., Quintana-Bautista C., Martínez-Dávalos A., Ávila-Rodríguez M. A., Rodríguez-Villafuerte M., "Positron range in tissue-equivalent materials: experimental microPET studies". Physics in Medicine and Biology 61, (2016).
- Bailey D., Townsend D., Valk P. and Maisey M., "Positron Emission Tomography Basic Sciences", 1st Ed. London: Springer, (2005).
- Cal-González J, Herraiz J L, España S, Corzo P M G, Vaquero J J, Desco M and Udias J M. "Positron range estimations with PeneloPET". Phys. Med. Biol. 58 (2013).
- Caribé, Paulo RRV, et al. "NEMA NU 2–2007 performance characteristics of GE Signa integrated PET/MR for different PET isotopes." EJNMMI physics 6 (1), (2019).
- Delso, Gaspar, et al. "Performance measurements of the Siemens mMR integrated whole-body PET/MR scanner." Journal of Nuclear Medicine 52 (12), (2011).
- Derenzo, Stephen E. "Precision measurement of annihilation point spread distributions for medically important positron emitters." 5th International Conference on Positron Annihilation (1979).
- Eleftheriou, Afroditi, et al. "Effect of the magnetic field on positron range using GATE for PET-MR." EJNMMI Physics. Vol. 1. No. 1. SpringerOpen, (2014).
- Kemerink G J, Visser M G W, Franssen R, Beijer E, Zamburlini M, Halders S G E A, Brans B, Mottaghy F M and Teule G J J, "Effect of the positron range of <sup>18</sup>F, <sup>68</sup>Ga and <sup>124</sup>I on PET/CT in lung equivalent materials". Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 38, (2011).
- Kolb, A., Sauter, A. W., Eriksson, L., Vandenbrouke, A., et al. "Shine-through in PET/MR imaging: effects of the magnetic field on positron range and subsequent image artifacts". Journal of Nuclear Medicine, 56 (6), (2015).
- Kraus, Rebekka, Gaspar Delso, and Sibylle I. Ziegler. "Simulation study of tissue-specific positron range correction for the new biograph mMR whole-body PET/MR system." IEEE Transactions on Nuclear Science, 59(5), (2012).
- Li, C., Cao, X., Liu, F. et al. "Compressive effect of the magnetic field on the positron range in commonly used positron emitters simulated using Geant4". Eur. Phys. J. Plus 132, (2017).
- Li, C., Cao, X., Liu, F. et al. Effect of tissue density on PET spatial resolution in magnetic environment. Eur. Phys. J. Plus 135, (2020).
- Liu, Xiaodong, and Richard Laforest. "Quantitative small animal PET imaging with nonconventional nuclides." Nuclear Medicine and Biology 36 (5), (2009).
- Moses, William W. "Fundamental limits of spatial resolution in PET." Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, 648, (2011).
- NEMA standards publication NU 2-2018: Performance measurements of positron emission tomographs. Arlington, VA: National Electrical Manufacturers Association, (2018).
- NEMA standards publication NU 4-2008: Performance Measurements of Small Animal Positron Emission Tomographs. Arlington, VA: National Electrical Manufacturers Association, (2008).

- Raylman, Raymond R., Bruce E. Hammer, and Nelson L. Christensen. "Combined MRI-PET scanner: a Monte Carlo evaluation of the improvements in PET resolution due to the effects of a static homogeneous magnetic field." IEEE Transactions on Nuclear Science 43 (4), (1996).
- Rodríguez-Villafuerte M., Hernández E. M., Alva-Sánchez H., Martínez-Dávalos A., Ávila-Rodríguez M. A., "Positron range effects of 66Ga in small-animal PET imaging". Physica Medica, 67, (2019)
- Sánchez-Crespo A, Andreo P and Larsson S A. Positron flight in human tissues and its influence on PET image spatial resolution. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 31, (2004).
- Siemens Heathineers. Siemens Biograph Vision 600. Sitio web: https://www.siemens-healthineers.com/molecular-imaging/pet-ct/biograph-vision, (2021).
- Soderlund et al. "Beyond 18F-FDG: Characterization of PET/CT and PET/MR Scanners for a Comprehensive Set of Positron Emitters of Growing Application--18F, 11C, 89Zr, 124I, 68Ga, and 90Y". J Nucl Med 56, (2015).
- Shah et al. "Effects of Magnetic Fields of up to 9.4 T on Resolution and Contrast of PET Images as Measured with an MR-BrainPET". PLOS ONE 9 (2014).
- Shih-ying, et al. "The effect of magnetic field on positron range and spatial resolution in an integrated whole-body time-of-flight PET/MRI system." 2014 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (NSS/MIC) (2014).
- Torres-Urzúa, L. F., Alva-Sánchez, H., Martínez-Dávalos, A., García-Pérez, F. O., Peruyero-Rivas, R. M., & Rodríguez-Villafuerte, M. "A dedicated phantom design for positron emission mammography performance evaluation". Physics in Medicine & Biology, 65(24), (2020).